Istituto di Clinica e Patologia Chirurgica della R. Università di Sassari
Prof. G. PIETRI, *Direttore*

La intradermoreazione del Casoni per la echinococcosi umana è una reazione strettamente specifica?

per il Dott. Palmerio Delitala, *aiuto*

Estratto da *Minerva Medica*
Anno III, 1923

Stab. Tip. della S. A. E.
TORINO - Via Pomba, 7

Istituto di Clinica e Patologia Chirurgica della R. Università di Sassari

Prof. G. PIETRI, *Direttore*

La intradermoreazione del Casoni per la echinococcosi umana è una reazione strettamente specifica?

per il Dottor Palmerio Delitala, *aiuto*

La semplicità della tecnica e la conseguente facile applicazione della intradermoreazione del Casoni alla diagnosi di echinococcosi umana hanno permesso di sostituirla, quasi in modo assoluto, agli altri metodi di laboratorio assai più complicati e di manualità più difficile (precipitoreazione, reazione meiostagmica, deviazione del complemento, reazione di Abderhalden). Dai primi risultati del Casoni è sorto un accurato lavoro di controllo diretto a stabilire se la intradermoreazione doveva restare quale un metodo complementare di indagine da rincalzare i dati ottenuti con le altre ricerche o se poteva senza altro assurgere al valore di metodo specifico. Gli studi condotti su individui affetti da echinococcosi, controllati dai reperti fondati su altri che ne erano sicuramente immuni, oltre a dimostrare, il più delle volte, una leggera superiorità di risultati positivi in confronto a quelli forniti praticando la deviazione del complemento od una delle altre reazioni biologiche, hanno portato a stabilire che il metodo del Casoni rivela una reazione strettamente specifica (CASONI, GASBARRINI, LURIDIANA, TESTI e ZOLI, PIETRAVALLE, PONTANO, SERRA, GALLI), tanto che LURIDIANA nel suo ultimo lavoro dichiara esplicitamente che finora la letteratura non registra un caso di reazione aspecifica, e se questo fosse lo si dovrebbe considerare con molta prudenza e solo dopo un controllo anatomo-patologico. A 108 reazioni positive raccolte e controllate dai diversi autori hanno infatti corrisposto 108 individui affetti da echinococco. Bisogna riconoscere

che il concetto della assoluta specificità del metodo del Casoni subisce una prima, per quanto piccola, limitazione in quelle reazioni deboli che si notano in individui affatto indenni da cisti di echinococco: PETRAVALLE riferisce di aver osservato una reazione debolmente positiva, rispetto al controllo, in un uomo di 52 anni malato di cirrosi atrofica di Laënnec ed in una donna con fegato sifilitico. Anche io, in questa Clinica chirurgica, in un ammalato di sarcoma del fegato ho potuto osservare una reazione debole, consistente in una papula circondata da uno stretto alone arrossato, che si esaurì dopo qualche ora. E ancora: reazioni deboli e fugaci furono osservate, oltre che in malati con affezioni epatiche, anche in individui normali, e possono essere determinate da varie cause, quale ad esempio la dose alta di antigene iniettata (cc. 1 - 0,6).

Queste reazioni deboli quindi non dovrebbero essere considerate dal lato diagnostico e, pertanto, dal lato della specificità. Una reale importanza pratica e diagnostica meritano invece le reazioni nette, siano esse immediate o tardive, che sono considerate come schiettamente positive. Queste sono caratterizzate da fatti reattivi più o meno intensi, a seconda dello stato allergico individuale, nel punto di inoculazione del liquido, per lo più nel derma del braccio, che seguono in capo ad alcune ore e non di rado anche molto tardi (ne osservai una dopo 24 ore), accompagnati a fenomeni subbiettivi ed obbiettivi. L'ammalato accusa un senso di calore locale, di tensione, di prurito intenso, di pesantezza e torpore dell'arto; qualche volta leggero aumento di temperatura (37°,2 - 37°,5) e senso di malessere generale. A questi fenomeni, che hanno inizio lento e che si intensificano sino ad un massimo per poi regredire, corrispondono per intensità e durata con perfetto parallelismo i sintomi obiettivi: ad una prima chiazza eritematosa tien dietro, progressivamente, un edema di varia dimensione, da una moneta di 10 centesimi a quella di uno scudo e ancora di più nelle reazioni più marcate.

La cute arrossata è tesa, lucente e sporge a gradino sulla circostante; alla palpazione si ri-

leva una succulenza che si estende a tutto il derma ed un aumento della temperatura locale. Anche questi fatti obiettivi si sviluppano in modo progressivo, raggiungono l'acme verso le 30 - 48 ore per poi regredire nei giorni seguenti. Io ho osservato in una donna di 38 anni, affetta di cisti al fegato, una reazione così intensa da raggiungere l'acme al terzo-quarto giorno e la scomparsa al nono.

Seguendo queste direttive nel valutare la positività della reazione, ho cercato in modo sistematico nei degenti della Clinica, durante gli anni scolastici 1920 - 21 e 1921 - 22, di stabilire se ad intradermoreazione positiva corrispondeva costantemente affezione echinococcica, praticando naturalmente gli opportuni controlli. Gran parte degli ammalati ricoverati subì così la prova, e quelli a reazione positiva, cui rispondevan sempre dati semeiologici più o meno rassicuranti per la diagnosi di cisti da echinococco, furono sottoposti ad intervento chirurgico. In tredici la cisti fu controllata operatoriamente, mentre in un caso, nel quale si ebbe una reazione particolarmente intensa, non fu possibile riscontrarla.

* * *

E così, non tanto per portare il mio contributo di statistica e di esperienza personale alla utilità pratica in genere della prova del Casoni alla diagnosi di echinococcosi umana, quanto per chiarire qualche concetto di ordine biologico che ha anche riflessi strettamente applicabili alla clinica, ritengo opportuno riferire sulle mie ricerche, intrattenendomi sopratutto sul caso di reazione positiva spiccata in individuo indenne da echinococco.

La storia clinica che riporto in forma succinta, riguarda una donna: F. Peppina, casalinga, nubile, di anni 29, da Sassari, che senza speciali notizie nel gentilizio, riportò a 5 anni il morbillo, ai 18 malaria tipo terzana, con recidive leggiere nelle stagioni estivo-autunnali seguenti e facilmente influenzabili col chinino. Con le febbri si accompagnò sempre senso di stanchezza ed uno stato di anemia che andò accentuandosi in questi

ultimi anni. Alla fine di agosto 1921 improvvisamente venne colta da dolori addominali con diarrea, tenesmo e senso di calore. Dopo un purgante e chinino la funzione intestinale ritornò normale. Alla metà di settembre incominciò a sentire sensazione molesta di peso e, nei movimenti bruschi, dolore in corrispondenza del fianco sinistro, sotto le false coste. Ai primi di dicembre ebbe crisi di dolore dopo aver lavorato a lungo alla macchina da cucire, e nella zona suaccennata avvertì la presenza di una piccola bozza. Ricoverata in Clinica chirurgica il 6 febbraio 1922 al letto n. 4, Donne.

L'esame obiettivo dimostra: apparato scheletrico ben sviluppato e regolare, muscoli validi, pannicolo adiposo discretamente conservato, colorito della cute un po' bruno tendente al terreo, mucose visibili molto pallide. Niente a carico del sistema ghiandolare. Torace ben conformato: la palpazione, la percussione e la ascoltazione non fanno rilevare alcun processo patologico a carico dei polmoni e del cuore; arterie normali. L'addome è leggermente globoso, l'ipocondrio sinistro è un po' sfiancato. La palpazione superficiale è possibile su tutto l'addome; con la profonda a destra si riesce a sentire il margine inferiore del fegato, meglio nelle profonde inspirazioni, smusso, aumentato di consistenza, dolente; nell'ipocondrio sinistro si rileva un ingrossamento splenico, si palpa il polo inferiore della milza duro ed a margini un po' taglienti. Nei movimenti inspiratori l'urto splenico contro la mano messa a piatto provoca dolore che si diffonde su tutta la zona di ottusità splenica anche posteriormente. Affondando ancora di più la mano in corrispondenza del punto ove la paziente ai primi di dicembre era riuscita a palpare una piccola bozza e che corrisponde appena al disotto del tumore splenico, si provoca forte dolore che non ha i caratteri e l'estensione del primo, determinando una discreta difesa muscolare. Con palpazione bimanuale, premendo a mano piatta e progressivamente in modo dolce, si riesce a vincere la difesa muscolare e a palpare un tumore globoso della grossezza di un mandarino, di forte consistenza, poco mobile, che si continua dietro al tumore splenico. La percussione ci conferma i dati precedenti: a destra l'ottusità epatica è appena aumentata in basso fino a raggiungere l'arcata costale, a sinistra la milza è ingrossata in tutti i suoi diametri; in alto lungo l'ascellare raggiunge il settimo spazio intercostale, in basso si

continua di due dita trasversa al disotto della arcata costale.

L'ammalata è apirettica. L'esame del sangue dà moderata ipoglobulia con 3.650.000 globuli rossi, discreta leucocitosi con 8250 a mononucleosi spiccata, eosinofili 0,75 %. Orine, in esami ripetuti, negative per l'albumina e per lo zucchero.

Il 10 marzo, seguendo il programma di praticare la intradermoreazione su gran parte dei ricoverati, inietto nello spessore del derma della faccia esterna del braccio sinistro cc. 0,4 di liquido cistico, prelevato 10 giorni avanti da cisti idatidea di pecora in modo scrupolosamente asettico, filtrato con filtri spessi e conservato in provette sterilizzate al calore secco con l'aggiunta di alcune goccie di cloroformio.

Nel derma del braccio destro inietto una quantità eguale di soluzione fisiologica. Altri 0,4 cc. dello stesso antigene, a titolo di controllo, inietto nel derma del braccio destro dell'ammalata al letto n. 3 Donne, operata diversi giorni prima di cisti da echinococco all'ala sinistra del fegato.

Dopo un paio di ore la paziente in esame incominciò ad avvertire leggiero prurito, che andò man mano aumentando nella serata, con senso di tensione e di bruciore nel punto di inoculazione; e dopo tre ore si poteva osservare una piccola zona arrossata di circa 2 cm. di diametro, che andò poi allargandosi per raggiungere, circa trenta ore dopo, il massimo diametro di oltre 5 cm. con tutti i caratteri già descritti della reazione fortemente positiva. Al terzo giorno tutta la fenomenologia cominciò a declinare e nella serata del 13 marzo scomparve. Il controllo praticato al n. 3 Donne rispose con una positività ancora più marcata.

Il risultato così manifesto della prova scosse un po' l'orientamento diagnostico del direttore dell'Istituto che nel suo concetto clinico, esposto in lezione agli studenti, si era polarizzato verso una semplice nefroptosi, ritenendo essere il polo inferiore del rene sinistro la bozza che si rilevava alla palpazione.

Per miglior garanzia si ripetè la prova con liquido freschissimo prelevato in giornata, il 17 dello stesso mese. Contemporaneamente si iniettò eguale dose dello stesso liquido in altri due soggetti: nella ammalata n. 3 Donne che era servita di controllo la prima volta ed in un'altra affetta da ernia crurale, letto n. 6 Donne. La reazione si ripresentò positiva con la stessa prece-

dente intensità nel soggetto in esame e nel primo controllo, mentre risultò completamente negativa nell'ammalata operata di ernia. Il reperto radioscopico metteva in risalto un'ombra semiovale in corrispondenza del rene sinistro, polo inferiore, che in alto si confondeva con l'ombra splenica. Guidati dal concetto di una nefroptosi, sollecitati anche dalla presenza di una cisti idatidea, quale veniva ripetutamente denunziata dalla reazione allergica, cisti che si dovette per ragione di eliminazione pensare localizzata nel polo inferiore del rene sinistro, si intervenne per via lombare, col doppio intento di aggredire la eventuale cisti e di fissare il rene, il 20 marzo 1922. Dopo avere inciso con taglio alla Guyon la massa muscolare dall'angolo della XII costa fino ad 1 - 2 cm. dalla cresta iliaca, raggiunto il rene spostato in basso e liberatane la faccia posteriore con la incisione della capsula adiposa, dopo averlo ancora mobilizzato fra i labbri della ferita si constata che è di volume superiore al normale, di consistenza aumentata, e non si constata la presenza di cisti nè alla palpazione nè con punture esplorative praticate in sedi diverse del parenchima. Lo stesso esito negativo dà la esplorazione, con ago-cannula, della milza in sedi diverse. Esplorato il campo operatorio restante, si pratica la nefropessi, fissando il rene alla regione lombo-sacrale e si chiude la ferita.

Decorso post-operatorio ottimo, completa apiressia. Orine costantemente negative per l'albumina.

L'intervento chirurgico non aveva svelato quindi la presenza di echinococco segnalata dalla intradermoreazione, e faceva così sorgere anche il dubbio della presenza di esso nella ammalata. Per chiarire il problema che si affacciava, 5 giorni dopo l'intervento, pratico nella paziente una intradermoreazione, servendomi degli stessi controlli delle prime due prove. La reazione questa volta risultò negativa; nel punto di inoculazione non si rilevò alcun segno nè soggettivo nè obiettivo, non apparve traccia di eritema; negativa pure la reazione nel controllo ernioso; fortemente positiva in quello operato di echinococco. Gli stessi dati ottenni in prove successive: il 4 aprile, giorno in cui la paziente fu dimessa dall'ospedale; il 20 giugno; il 15 dicembre 1922; il 3 maggio 1923.

La paziente che con cura appropriata era migliorata nelle condizioni generali (l'ultimo esame del sangue dava 4.250.000 globuli rossi), non accusava alcun dolore all'ipocondrio sinistro; nè alla palpazione si rilevava la bozza preesistente; nè alcun fatto patologico a carico degli altri organi svelava l'esame molto accurato.

* * *

Abbiamo quindi un'ammalata con intradermoreazione ripetuta, fortemente positiva in un primo tempo, che diventa costantemente negativa dopo un intervento chirurgico che non è riuscito a svelare presenza di echinococco. L'osservazione, per quanto finora isolata nella letteratura dell'argomento, si presenta interessante perchè prospetta questioni varie che gli ulteriori controlli potranno più agevolmente chiarire. E pertanto si affacciano queste domande: si deve pensare in un caso simile ad una reazione aspecifica, ad una reazione di gruppo, oppure si può ammettere che la paziente fosse effettivamente affetta da echinococco in un punto qualunque, ma che in esso si sieno prodotte modificazioni tali da determinare la negatività alla seconda serie di reazioni?

S'intende da ciò facilmente che, pure assegnando una grande importanza alla intradermoreazione positiva, esse non possono più costituire un elemento assoluto di fiducia indiscussa per la diagnosi di echinococcosi umana. Intanto dallo studio accurato degli autori che si sono interessati dell'argomento, cosa d'altra parte anche da me osservata nella pratica clinica, è risaputo che le cause che possono determinare l'assenza della reazione dove prima esisteva, o modificarne l'intensità, sono diverse. Esse sono riferite:

1) alla escissione completa della cisti senza lesione delle membrane, evitando così che nuovo antigene venga messo in circolo ed assorbito dall'organismo;

2) all'impedito assorbimento di antigene, che si verifica tutte le volte che la capsula fibrosa che si forma per reazione dei tessuti intorno alla

cisti, si ispessisce oltre misura, indurendosi alle volte sino a diventare lignea, rendendo in tal modo impossibile ogni scambio tra cisti ed organismo;

3) alla scomparsa del potere antigene in seguito ad alterazione del contenuto cistico, dovuta a processo suppurativo o di calcificazione;

4) all'eccessivo assorbimento di antigene (antianafilassi) sempre quando per ragioni inerenti alla parete cistica troppo permeabile o per ragioni esterne (traumi per via ottusa, punture esploratrici, ecc.) si determina una messa in circolo di grande quantità di antigene, favorendo uno stato antianafilattico.

Dato e non concesso che esisteva una cisti in un distretto organico diverso da quello in cui l'esame clinico e l'intervento operatorio la rendevano, in via di ipotesi, localizzabile, non è possibile che in breve periodo di 8 giorni (quali intercorsero tra l'ultima reazione positiva e quella negativa) avessero potuto crearsi le condizioni previste dalla seconda e terza categoria di cause, e cioè la modificazione così rapida della parete fibrosa o del contenuto cistico. Sono mancati i segni clinici dell'istituirsi di un processo suppurativo ed è mancato il tempo occorrente alla calcificazione della eventuale cisti idatidea. D'altro lato le osservazioni e l'esperienza dimostrano che la durata della allergia dermica persiste per un certo tempo, pur comportando variabile contegno di tempo e di intensità da individuo ad individuo, in ragione diretta della sensibilità e del potere antigene, ma che non è mai stato riscontrato inferiore ad un mese. Io stesso che ho voluto seguire negli operati di echinococco il comportamento dello stato allergico, ho potuto notare che in media la persistenza è abbastanza lunga, protraendosi da un minimo di due mesi fino ad un anno ed oltre. La reazione poi perde di intensità a mano a mano, specialmente per ciò che concerne la sintomatologia soggettiva, ed infine si presenta con tutti i caratteri di una reazione frustra, fugace, in rapporto allo stato anafilattico che va esaurendosi. Ma questi concetti, come si è detto, non si possono applicare al caso in osser-

vazione: il 17 si è avuta una reazione forte per sintomi soggettivi ed oggettivi, il che ci fa ritenere che esistendo una cisti, questa doveva trovarsi in condizioni di permeabilità tale da cedere dell'antigene a carattere attivo.

L'ultima condizione invocata dagli studiosi per spiegare la scomparsa dello stato allergico nella echinococcosi, e cioè l'eccessivo assorbimento del liquido cistico per le ragioni dette che provocano l'antianafilassi, è pure da escludere, poichè tutte le volte che si verifica un incidente simile, od in seguito ad atto operativo o per una delle cause esterne su accennate, l'ammalato va incontro a una fenomenologia speciale che assume alle volte caratteri imponenti: da una forma di prurito intenso, accompagnato da febbre e da orticaria con malessere generale, si può arrivare ad un quadro più grave e complesso di disturbi a carico della respirazione (dispnea e polipnea), con cianosi marcata, senso di ambascia e di soffocazione, polso piccolo e frequente, temperatura alta 40° - 41°; sintomi che non possono sfuggire in modo assoluto a chi segue con cura particolare quel dato ammalato.

E tali fenomeni non sono spesso in relazione al volume della cisti e neppure alla localizzazione viscerale. Ricordo, al riguardo, il caso di P. Giovanni, contadino, da Torralba, affetto alla regione acromiale destra da una piccola cisti di echinococco rottasi mentre scaricava sacchi di grano. In seguito alla rottura, oltre ai disturbi respiratori, febbre, vomiti, fu colpito per vari giorni da pomfi confluenti di orticaria diffusi all'ambito cutaneo, con prurito intenso.

* * *

Esclusa, a quanto ci sembra, la presenza di una cisti da echinococco nell'ammalato in esame per le ragioni dette, eliminate così le cause che potevano determinare l'assenza della reazione a cisti in atto o pregressa, per spiegare il singolare comportamento della intradermoreazione, viene logica la domanda se nella intradermoreazione del Casoni si tratti di una reazione di

gruppo, oppure di una reazione nettamente aspecifica.

BOUILLARD ha messo in valore le reazioni di gruppo ed è riuscito, sensibilizzando delle cavie con estratti di vermi, a produrre lo choc anafilattico iniettando in esse liquido cistico. Identici risultati ha ottenuto invertendo il liquido sensibilizzante con quello scatenante. Non è da escludere che la nostra ammalata fosse affetta in realtà da elmintiasi intestinale, capace di sensibilizzarla rispetto al liquido cistico, debellata poi con i purganti ed i clisteri che si somministrano agli ammalati ricoverati in Clinica. Ma cò deve restare allo stato di dubbio poichè manca un debito controllo, tanto più che l'ammalata, poichè nulla lo vietava, ha provveduto direttamente ai suoi bisogni. E nel caso bisogna ammettere che la verminosi abbia avuto potere sensibilizzante fino a quando è stata presente nell'intestino dell'ammalata. L'esame delle feci, praticato appena sorto questo dubbio, ha permesso di svelare solo delle ova di tricocephalus dispar.

Senza escludere in modo reciso che i vermi intestinali possano produrre ed immettere in circolo sostanze capaci di stabilire uno stato allergico, rivelabile dalla introduzione del liquido idatideo, non si può d'altro lato negare che altre condizioni organiche siano capaci di preparare lo scoppio della crisi anafilattica con la elaborazione di speciali ignote sostanze modificatrici dello stato umorale.

Nel primo caso i prodotti del ricambio dei vermi costituirebbero la catena preparante, prodotti più o meno affini a quelli esistenti nel liquido echinococcico. La cosa sarebbe tutt'altro che improbabile se si considerano i progressi che ha fatto la dottrina della anafilassi e le affinità di contegno di altre prove biologiche. Un giorno non lontano anche la reazione di Wassermann era considerata come una reazione biologica strettamente specifica; e così le agglutinazioni di gruppo dimostrano, a parte la specificità etiologica, che esistono limiti e condizioni in cui i prodotti antigeni si avvicinano.

Nel secondo caso non si può non escludere,

ripeto, che altri stati organici stabiliscano condizioni e modificazioni umorali preparatorie biochimicamente più sensibili a un gruppo, a un tipo piuttosto che ad un altro di albumine e di colloidi. Senza entrare nella esemplificazione che ci porterebbe molto lontani dai modesti limiti che questa nota si propone, quello cioè di aprire la discussione sulla specificità o meno della reazione allergica del Casoni, mi sembra basti allo scopo accennare soltanto al gruppo delle anafilassi alimentari, per stabilire quanta strada resti da percorrere sull'argomento, per essere autorizzati a ritenere che ancora non si può dire l'ultima parola in una dottrina che ogni giorno riceve nuova luce dalla coscienziosa e rigorosa discussione dei fatti di osservazione.

Il caso che mi ha spinto a queste considerazioni resta per ora isolato nella sua decisa negazione alla specificità della intradermoreazione del Casoni; isolato però fino a un certo punto soltanto, perchè nelle reazioni deboli trovate in individui normali o in malati di altro genere si dovrebbero vedere gradi di uno stato umorale anafilattico che in certi individui può raggiungere gradi e cariche maggiori all'infuori della presenza di una cisti idatidea.

* * *

Giunti a questo punto diciamo che solo uno studio accurato, scevro da prevenzioni, di casi consimili può arrivare a chiarire il dubbio e a inquadrare il giusto valore biologico che spetta alla intradermoreazione.

Per quanto concerne la pratica, in base al caso illustrato ed ai rilievi ricavati dalla mia esperienza clinica su ricoverati per affezioni echinococciche ed in confronto a ricerche di controllo, mi sembra di poter concludere:

1° che le reazioni deboli e fugaci della intradermoreazione non hanno alcun valore diagnostico specifico;

2° che una intradermoreazione positiva è un mezzo ottimo di sussidio e di orientamento diagnostico, ma non ha un valore assoluto circa

la presenza nell'organismo di cisti da echinococco;

3° che praticamente è un errore spiacevole, se pure non dannoso, intervenire tutte le volte che la reazione positiva non sia sostenuta da altre ricerche di laboratorio e corroborata da un misurato esame clinico;

4° che mentre è necessario stabilire i confini della reazione di gruppo, non può, a rigore, considerarsi fissato il carattere di specificità alla intradermoreazione del Casoni.

BIBLIOGRAFIA

CASONI: *Folia clin., chim. e microscop., marzo* 1912.
GASBARRINI: *Policlinico, Sez. medica,* 1919, fasc. 12°.
TESTI e ZOLI: *Rivista critica di Clin. Med.,* 1919, fasc. 12°.
LURIDIANA: *Policlinico, Sez. pratica,* 1918.
LURIDIANA: *Policlinico, Sez. pratica,* 1921.
LURIDIANA e BACCHI: *Folia medica,* 1922.
LURIDIANA: *Anafilassi idatidea* (Tesi di docenza), agosto 1922).
PIETRAVALLE: *Pensiero medico,* 1920, n. 6.
PONTANO: *Policlinico, Sez. medica,* 1920.
SERRA: *Policlinico, Sez. chirurgica,* 1921.
BOUILLARD: *Presse médicale,* 1921.
PESCI: *Riforma medica,* 1921.
GALLI: *Sulla echinococcosi polmonare.*
GIANI: *Folia clin. chim. e microscop.,* 1914, fasc. 9°.
BOTTERI I. UGO: *Wiener Klin. Woch.,* 1922, n. 21.
MARCIALIS: *Minerva Medica,* 1923, n. 16.

Estratto da *Minerva Medica*

Anno III, 1923